

무기질 불균형: 골 탈석회화와 연조직 석회화

- 총 설 -

정대원¹ · 임현숙² · 강영희^{3*}

¹영남대학교 의과대학 미생물학교실 골 대사성 질환제어 연구실

²한양여자대학 보건행정과

³한림대학교 식품영양학과

Mineral Imbalance: Bone Decalcification and Soft Tissue Calcification

Daewon Jeong¹, Hyun-Sook Lim², and Young-Hee Kang^{3*}

¹Dept. of Microbiology, Laboratory of Metabolic Disease Control for Bone,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu 705-717, Korea

²Dept. of Public Health Administration, Hanyang Women's College, Seoul 133-793, Korea

³Dept. of Food and Nutrition and Korean Institute of Nutrition, Hallym University, Gangwon 200-702, Korea

Abstract

Based on the soft and rigid extents, tissues are mainly divided into two groups in mammals, soft tissues including heart, lung, kidney and brain, and hard tissues including tendon, cartilage, teeth and bone. Among various tissues, bone, a dynamic rigid organ, is continuously remodeled by the opposing functional activity between bone formation by osteoblasts and bone destruction by osteoclasts. Bone protects the soft tissues and provides mineral reservoirs, which can supply the mineral needs of other soft tissues to normally maintain cellular function. While calcification in bone is an important action to fundamentally support the body and protect the soft tissues, calcification in soft tissues, including the heart, aorta, kidney, lung and spleen, results in severe organ damages, eventually causing sudden death. A growing body of evidence indicates that the osteoporotic patient who are aging, post-menopausal, diabetes and chronic kidney disease simultaneously represent a high clinical incidence of soft tissue calcification, illustrating a link between soft tissue calcification and bone decalcification (osteoporosis). This study will review what is currently known about the connection between bone decalcification and soft tissue calcification.

Key words: mineral, bone, hard tissue decalcification, osteoporosis, soft tissue calcification

서 론

인체의 장기는 견고한 정도에 따라 크게 연조직(뇌, 심장, 대동맥, 신장, 허파, 췌장 등)과 경조직(치아, 연골, 골)으로 구분할 수 있다. 진화론적 관점에서 경조직의 발달은 수상생물에서 육상생물로의 진화과정에서 발달하였을 것이다. 수생생물은 물을 매체로 하여 생명체를 유지하는데 필요한 다양한 영양소와 무기질을 흡수할 수 있는 반면에 육상생물은 외부의 음식을 저장운동으로 이들을 섭취할 수 있다. 이와 같은 이유로 경조직 중의 치아는 육상생물에서 발달하였을 것이다. 또한 육상생물은 보행운동에 적합한 구조로서 몸을 지탱하고 골격을 유지하기 위해서 골이 발달하였을 것이고, 골과 골 사이의 충격을 완화하기 위해서 연골이 형성되었을 것이다. 경조직 중에서 치아와 연골은 재생능력이 떨어지는 반면에 골은 생성과 파괴가 지속적으로 일어나는 역동적인 기관으로 재생능력을 가지고 있다. 유기성분(단백질 등)과

무기성분(칼슘, 인, 셀레늄 등)으로 구성된 단단한 기관인 골은 조골세포(osteoblasts)에 의해서 새로운 골을 생성하고, 파골세포(osteoclasts)에 의해서 오래된 골을 제거한다(1,2). 두 세포간의 일련의 과정으로 항상성을 유지하는 골은 외부의 충격으로부터 연조직을 보호할 뿐만 아니라 단단한 골 내부의 골수는 생명체 유지에 중요한 세포(면역세포, 줄기세포, 골세포 등)들을 저장하는 역할을 수행한다. 더불어 골을 구성하는 다양한 무기질은 골이 파괴될 때 방출되며 혈류를 통해서 다른 연조직에 제공된다. 결론적으로 골은 육상생물에 유리한 방향으로 진화된 것으로 여겨진다. 이를 종합하건데 골은 골격 유지로 몸을 지탱하고 연조직 기관을 보호할 뿐만 아니라 연조직 기관에 무기질을 공급하고 중요한 세포를 외부로부터 격리할 수 있는 저장고 역할을 수행한다.

경조직인 골과 연조직은 해부학적으로 서로 결합된 형태로 존재하고 무기질을 서로 주고받는 상호 밀접한 관계가 있는 반면에 두 조직의 기원이 되는 줄기세포에서는 차이가

*Corresponding author. E-mail: yhkang@hallym.ac.kr
Phone: 82-33-248-2132, Fax: 82-33-256-3420

있다. 연조직을 구성하는 세포[근아세포(myoblasts), 섬유아세포(fibroblasts), 지방세포(adipocytes) 등]들은 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell)의 분화로 형성된다. 또한, 골 형성을 담당하는 조골세포도 중간엽 줄기세포로부터 유래된다(3). 반면에 골을 파괴하는 파골세포는 조혈 줄기세포(hematopoietic stem cell)로부터 분화된다(3). 즉, 골은 기원이 다른 줄기세포로부터 분화된 두 세포(조골 및 파골세포) 사이의 조합으로 형성된다. 최근에 많은 학자들은 특정 질환이나 환경(노화, 고혈압, 동맥경화, 만성신부전증, 당뇨병, 흡연 등)에 노출되면 “연조직 세포가 칼슘을 축적할 수 있는 조골세포로 분화(trans-differentiation)될 수 있다.”라고 보고하고 있다(4). 무기질이 축적된 연조직 세포의 석회화(calcification)는 치명적인 기능상실을 유도한다. 본 총론에서는 다양한 유전자 조작 동물모델과 임상적 연구결과를 토대로 골다공증(osteoporosis)으로 야기되는 골 탈석회화(decalcification)와 연조직 석회화에 대한 연계성에 관하여 논하고, 이의 두 질환을 억제할 수 있는 대처방안을 제시하고자 한다.

연조직 및 경조직 세포의 분화

다분화 능력(pluripotency)이 있는 줄기세포는 하위 단계의 세포로 분화가 진행될수록 이의 능력을 상실하는 특징이 있다(5). 연조직을 구성하는 세포와 경조직을 형성하는 세포는 줄기세포로부터 분화되는 과정에서 다소 차이가 있다(Fig. 1). 연조직을 이루는 근아세포, 섬유아세포, 지방세포 등은 중간엽 줄기세포로부터 유래된다. 또한 연골을 형성하는 연골세포(chondrocytes)와 골을 생성하는 조골세포도 중간엽 줄기세포로부터 분화된다(6). 하지만 골의 흡수를 담당하는 파골세포는 면역세포(T cell, B cell, dendritic cell, macrophage 등)의 유래가 되는 조혈 줄기세포로부터 분화된다(1). 골 항상성을 담당하는 두 세포는 각각 다른 줄기세포로부터 유래된다. 결론적으로 연조직을 이루는 세포와 면역세포는 각각 다른 하나의 줄기세포로부터 유래되지만 골 조직은 서로 다른 두 가지의 줄기세포로부터 분화된 두 세포 간의 조합으로 항상성을 유지한다.

골 리모델링

골은 콜라겐을 비롯한 다양한 유기성분과 칼슘, 인, 셀레늄 등의 무기성분으로 구성되어 있다. 골의 겉 표면은 매우 딱딱한 피질골(cortical bone)로 내부는 비교적 부서지기 쉬운 지질골(trabecular bone)로 구성되어 있다(7). 골의 약 80%는 피질골로 이루어져 있고, 흔히 골 리모델링이 일어나는 경우에 지질골이 가장 먼저 생성과 파괴가 진행된다. 이처럼 골은 생성과 파괴가 역동적으로 일어나는 기관으로 성인의 경우 일 년에 약 10% 정도가 리모델링된다. 계산상으

로 약 10년 동안에 전체 골은 새롭게 리모델링되는 것이다. 골 리모델링은 이를 생성하는 조골세포와 파괴하는 파골세포의 조율로 유지된다. 조골세포는 연조직 세포의 기원이 되는 중간엽 줄기세포로부터 분화되고, 콜라겐과 지지단백질(matrix protein)을 생성하고 이곳에 다양한 무기질 축적으로 calcium phosphate(hydroxyapatite) 형태로 존재하는 칼슘화된 단단한 골을 형성한다(8,9). 반면에 파골세포는 면역세포로 분화될 수 있는 조혈 줄기세포로부터 분화되고, 골 흡수부위에 단백질 분해효소의 분비로 지지단백질을 해체시키고, 동시에 산성화 유도로 석회화된 골을 탈석회화하여 무기질을 유리한다(10,11). 파골세포에 의해서 유리된 무기질은 혈관을 경유하여 연조직에 제공함으로써 이를 구성하는 세포의 생존, 성장 및 활성을 유도한다.

골 형성 조골세포는 이의 상반된 기능을 담당하는 파골세포의 분화를 직접적으로 조절하는 것으로 알려져 있다(Fig. 1). 조골세포는 다양한 osteogenic factor(parathyroid hormone, TNF- α , vitamin D₃, prostaglandin E₂ 등)에 의해서 파골세포의 분화를 조절하는 중요한 사이토카인(RANKL; receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, M-CSF; macrophage colony-stimulating factor)을 발현하고, 이들

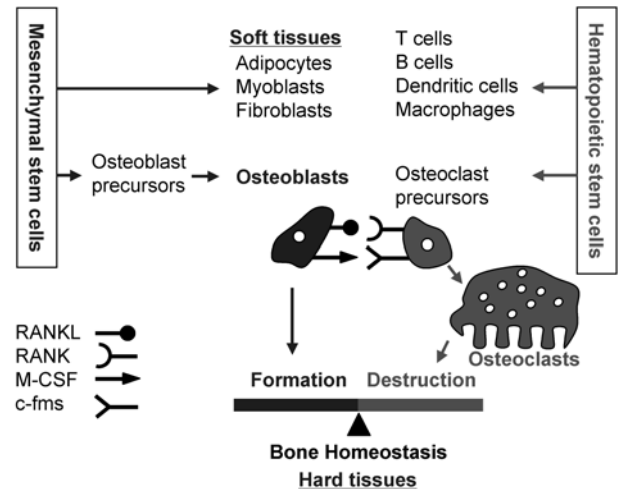


Fig. 1. The origin of soft tissues and hard tissues. Bone is maintained by a delicate balance between bone-forming osteoblasts and bone-resorbing osteoclasts. Osteoblasts and osteoclasts originate from different stem cells. The osteoblasts are differentiated from mesenchymal stem cells that are capable of differentiating into the cells consisting of soft tissues. On the other hand, the osteoclasts are derived from hematopoietic stem cells that are able to differentiate into immune cells. The binding of RANKL and M-CSF, which are paracrine factors expressed on osteoblasts, to their receptor RANK and c-fms that are located on the membrane of osteoclast precursors initiates osteoclast differentiation and consequently induces the specialized multinucleated giant cells, bone-resorbing mature osteoclasts. Summarizing, bone homeostasis is tightly regulated by the combination between osteoblasts and osteoclasts originated from different stem cells. Abbreviation: RANKL, receptor activator of NF- κ B ligand; RANK, receptor activator of NF- κ B; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor; c-fms, macrophage colony-stimulating factor/colony-stimulating factor-1R.

사이토카인은 각각 파골세포의 세포막에 존재하는 RANK와 c-fms 수용체를 경유하여 파골세포의 분화를 매개한다(12-14). 파골 전구세포인 단핵 대식세포는 이들 사이토카인의 자극으로 거대 다핵세포(≥ 100 nuclei)인 파골세포로 분화되고 궁극적으로 골 흡수능을 가지게 된다. 골 내의 조골세포는 약 3개월 내지 1년 5개월 정도로 생존기간이 긴 반면에 파골세포는 7주 정도의 짧은 생존기간을 가진다(15,16). 대부분의 골 질환은 평균수명이 짧은 파골세포의 활성에 의해서 좌우된다. 파골세포 분화나 활성 감소로 인해서 상대적인 조골세포의 활성증가로 골화석증(osteopetrosis)이 유도되고, 반면에 파골세포의 분화 및 활성증가는 골다공증을 유발한다. 대부분의 골 질환은 다양한 질병(노화, 염증성 질환, 대사성 질환, 호르몬 이상, 골 전이성 암 등)에 노출되면 골다공증의 형태로 나타난다(17). 결론적으로 흔히 임상적 측면에서 나타나는 골다공증은 짧은 생존기간으로 골 리모델링을 빠르게 조절할 수 있는 파골세포에 의해서 결정된다. 이와 같은 이유로 현재 많은 과학자들은 골다공증을 치료할 목적으로 파골세포의 분화와 골 흡수능을 조절할 수 있는 다양한 약제개발에 초점을 맞추고 있다.

연조직의 석회화 과정

혈관, 림프관, 골격근, 지방, 섬유성 연결조직, 유방조직 등의 다양한 연조직에서 암으로 진행되는 동안에 흔히 석회화가 일어나는 현상을 관찰할 수 있다(18). 암으로 전이된 세포의 특징 중의 하나로 다양한 세포로 분화할 수 있는 다분화 능력을 가지는 것으로 알려져 있다. 연조직을 이루는 세포(근아세포, 섬유아세포, 지방세포)는 암세포로의 전이로 다분화 능력을 획득하고, 이로 인해서 골을 형성하는 조골세포와 유사한 세포로 분화할 수 있다. 연조직을 이루는 세포가 다분화 능력을 나타낼 수 있는 환경에 노출되면 다른 형질을 가지는 세포로 분화할 수 있는 가능성을 보여주고 있다. 즉, 기원이 같은 중간엽 줄기세포로부터 분화된 연조

직 세포와 조골세포 사이에서는 상호 횡간의 분화(trans-differentiation)가 일어날 수 있음을 시사한다. 특정 질병에 노출된 상황 하에서 연조직 세포들은 비정상적으로 유사 조골세포로 분화되어 석회화 병변을 보이게 된다. 하지만 줄기세포의 기원이 다른 조혈 줄기세포로부터 분화된 면역세포나 파골세포가 조골세포로의 분화능력을 보여주지는 못한다. 결론적으로 같은 줄기세포를 공유하는 세포들 사이에서는 횡간 분화가 일어날 수 있는 가능성이 있지만, 다른 줄기세포로부터 유래된 세포들 사이에서는 상호분화가 일어나지 않는다.

노화, 고혈압, 동맥경화, 당뇨병, 만성신부전증 등의 질환에 노출된 평활근 조직(심장, 대동맥), 허파, 신장, 췌장을 비롯한 다양한 연조직을 구성하는 세포들은 조골세포의 골형성 과정과 유사한 석회화 현상이 진행될 수 있다(4,19,20). 정상적인 조건에서는 각각의 연조직 세포와 골 조직 조골세포로 분화된 형태로 존재하고, 비정상적인 환경으로 진행됨에 따라 연조직 세포들이 조골세포와 유사한 세포로 분화되어 칼슘을 축적하는 현상을 보인다. 특히 임상적인 측면에서 혈중에 존재하는 인의 농도가 급격히 높은 때 연조직 세포의 석회화가 진행되는 것으로 알려져 있다. 궁극적으로 연조직 장기의 칼슘 축적에 의한 석회화는 치명적인 장기손상을 유발한다(Fig. 2). 따라서 연조직 석회화에 대한 정확한 기전 규명으로 이를 예방하고 치료할 수 있는 제제 개발이 절실히 요구된다.

경조직 탈석회화(골다공증)와 연조직 석회화의 연관성

임상 결과와 다양한 유전자 결함을 가지는 다양한 모델에서 골 탈석회화(골다공증)와 연조직 석회화는 밀접한 연계성이 있음을 보고하고 있다. 첫째, 골다공증과 연조직 석회화는 공통된 특정 질환에 노출된 환자에서 발병한다. 비타민(vitamin K, D) 결핍, 노화, 대사성 질환(만성신부전증, 당뇨

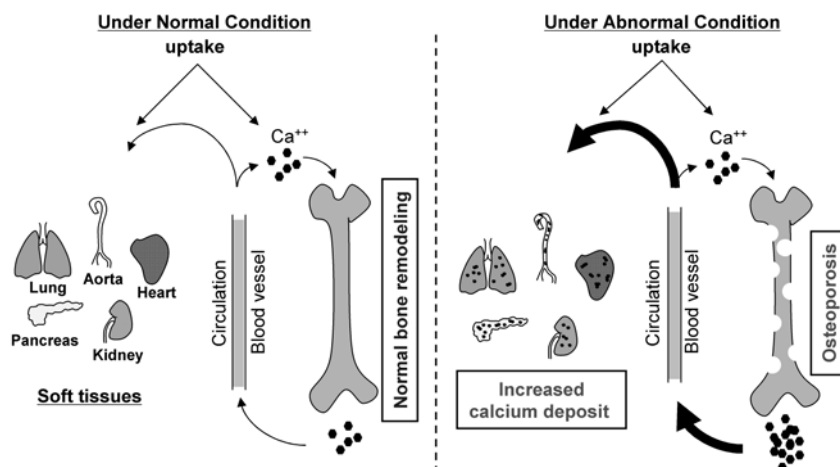


Fig. 2. The coordination between hard tissue (bone) decalcification (osteoporosis) and soft tissue calcification. Bone functions as a mineral deposit. The minerals released from osteoclast-mediated bone resorption circulate through the blood vessel and are used to maintain the normal function of soft tissues (heart, aorta, lung, kidney and pancreas, etc). However, the patient with aging, post-menopausal, diabetes and chronic kidney disease had the excessive bone loss (osteoporosis) and soft tissue calcification at the same time, meaning that there is a close connection between two diseases. Calcification in soft tissues results in severe organ damages, eventually causing the death.

병), 호르몬 이상(여성의 경우 폐경기), 흡연과 같은 환경적인 요인에 의해서 이의 두 가지 병변이 동시에 유도되는 경우가 빈번하다(21-23). 특히 적절한 vitamin D 공급은 조골세포의 칼슘축적을 매개하여 골다공증을 억제할 수 있으므로 상대적으로 연조직의 석회화를 줄일 수 있다. 따라서 두 질환이 동시에 발병하는 경우가 빈번하므로 골다공증에 대한 치료는 연조직 석회화의 발병률을 줄일 수 있을 것이다. 둘째, 연조직 석회화 환자는 대부분 골 밀도의 감소현상을 보이고, 혈중이나 연조직 내에 무기질(칼슘, 인) 함량이 높다. 골 질환 중에서 가장 흔한 골다공증은 골 파괴 파골세포의 높은 활성으로 초래되고, 이의 결과로 골을 구성하는 많은 단백질과 무기질이 해리되어 골 조직의 전체 양이 줄어들게 된다. 혈중의 높은 무기질은 골다공증으로 인해서 유리된 것으로 추정되고, 비정상적인 조건 하에서는 혈중의 미네랄이 연조직 세포의 정상적인 대사과정에 이용하지 못할 뿐만 아니라 몸 밖으로 정상적인 배출이 이루어지지 않아 세포 내에 축적되는 것으로 여겨진다. 지금까지 연조직 세포의 석회화에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않지만, 연조직 세포 내의 높은 농도의 인은 세포사멸(apoptosis)을 유도하고, 이로 인해서 변성된 단백질에 칼슘이 축적되는 것으로 추정하고 있다. 셋째, matrix Gla protein(24), osteopontin(25), klotho(26), osteoprotegerin(27) 유전자 결손 마우스는 골다공증과 대동맥 석회화로 진행된 병변을 보인다. 한 유전자에 의해서 이의 두 병변이 동시에 발병할 수 있다는 것은 두 질환이 상호 연계되어 있음을 시사한다. 마지막으로 골다공증과 대동맥 석회화 중에서 한 질환을 치료할 목적으로 약물을 처리하였을 때 다른 병변도 더불어 감소함을 확인하였다. 예를 들어 골다공증 치료목적으로 bisphosphonate를 처리 시에 대동맥과 심장의 석회화가 억제되는 것을 확인할 수 있었고(28), 동맥경화나 혈중 콜레스테롤 함량을 줄여서 대동맥 석회화를 억제하기 위한 statin 약물에 의해서 골다공증이 억제되는 현상을 관찰할 수 있었다(29). 이를 종합해보건대, 특정 질환, 환경적 요인과 비타민 결핍으로 경조직인 골 손실과 더불어 연조직 석회화가 동시에 발병하는 것으로 여겨진다. 골 손실로 유리된 다양한 무기질은 생체 내에서 정상적인 순환과 배출이 이루어지지 못하고, 연조직에서 비정상적으로 축적되어 석회화 현상을 보인다. 골다공증과 연조직 석회화는 서로 연계성이 있으므로 한 가지의 약물로 두 질환을 동시에 치료할 수 있는 여지가 있다.

연조직 기관의 석회화 억제 방안

임상 결과와 유전자 적중 동물모델에서 미루어보건대, 경조직 탈석회화와 연조직 석회화는 발병에 있어서 많은 공통점을 가지고 있어, 치료에 있어서도 상호 연계성이 존재할 것으로 생각된다. 다음은 두 질환을 예방하고 억제할 수 있는 대처방안을 제시하고자 한다. 첫째, vitamin D, K와 같은

영양결핍으로 두 질환이 초래되므로 이들 영양소의 적절한 섭취로 예방할 수 있을 것이다. 둘째, 여성의 경우에 폐경기에 접어들면서 에스트로겐 호르몬의 불균형으로 두 질환의 발병률이 높아지므로 폐경기 이후에 적절한 호르몬 유지가 중요하다. 셋째, 골다공증과 연조직 석회화는 서로 연계되어 있으므로 두 질환 중에서 한 가지 질환이 발병하는 초기에 적극적인 치료로 다른 병변의 발병률을 줄일 수 있다. 마지막으로 생체 내의 활성산소종은 연조직 석회화를 매개할 뿐만 아니라 골 흡수를 담당하는 파골세포의 자극으로 골다공증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서 생체 내의 높은 항산화능 유지는 두 질환의 발병을 억제하는 효과가 있을 것이다. 최근 보고에 의하면 “당뇨병 치료제로 사용되고 있는 α -lipoic acid는 높은 항산화능이 있어 대동맥 석회화를 줄일 수 있고, 더불어 골다공증을 억제할 수 있다(30,31).”라는 결과로 미루어보건대, 충분한 항산화제 섭취로 이의 두 질환을 예방 및 치료할 수 있는 가능성을 열어두고 있다.

요 약

여러 단백질과 다양한 무기질(칼슘 등)을 함유한 단단한 기관인 골은 정상적으로 다른 연조직 세포로 무기질을 공급하는 역할을 수행하지만, 비타민 결핍, 노화, 폐경기 및 대사성 질환 등으로 인해서 골다공증이 유발되고 동시에 다양한 연조직(심장, 대동맥, 신장, 허파, 췌장 등)의 석회화가 빈번히 유도된다. 같은 중간엽 줄기세포로부터 유래되는 연조직을 구성하는 세포와 조골세포 사이에서는 상호 횡간의 분화가 될 수 있는 여지가 있어, 연조직 세포는 칼슘 축적으로 골을 형성하는 조골세포와 유사한 세포로 분화될 수 있다. 연조직을 이루는 다양한 연조직 장기의 칼슘 축적으로 인한 석회화는 치명적인 장기손상으로 생명을 위협할 수 있으므로 적극적인 예방과 치료가 중요할 것이다. 골다공증과 연조직 석회화는 상호 밀접한 연계성이 있어 한 가지의 질병이 진행되면 다른 질병이 연속적으로 발병할 우려가 있으므로 초기 질병에 대한 적극적인 치료가 필요하다. 향후 초고속 고령화 사회 진입으로 이의 두 질환의 급격한 증가가 예상되므로, vitamin K와 D를 비롯한 다양한 무기질을 균형적으로 조절할 수 있는 식습관과 다량의 항산화제를 함유한 음식물 섭취로 이의 질환을 예방할 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구는 “2008년 보건 의료 연구개발사업(과제번호: A084221)”의 연구비로 진행되었기에 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Walsh MC, Kim N, Kadono Y, Rho J, Lee SY, Lorenzo J,

- Choi Y. 2006. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. *Annu Rev Immunol* 24: 33-63.
2. Teitelbaum SL. 2000. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 289: 1504-1508.
 3. Raisz LG. 1999. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 45: 1353-1358.
 4. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppet M, Dobnig H. 2007. Vascular calcification and osteoporosis--from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 18: 251-259.
 5. Kao CF, Chuang CY, Chen CH, Kuo HC. 2008. Human pluripotent stem cells: current status and future perspectives. *Chin J Physiol* 51: 214-225.
 6. Yajima Y, Kawashima S. 2002. Calpain function in the differentiation of mesenchymal stem cells. *Biol Chem* 383: 757-764.
 7. Mosekilde L. 2008. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69: 1-19.
 8. Raggio CL, Boyan BD, Boskey AL. 1986. *In vivo* hydroxyapatite formation induced by lipids. *J Bone Miner Res* 1: 409-415.
 9. Shapiro IM, Golub EE, Kakuta S, Hazelgrove J, Havery J, Chance B, Frasca P. 1982. Initiation of endochondral calcification is related to changes in the redox state of hypertrophic chondrocytes. *Science* 217: 950-952.
 10. Vaananen HK, Laitala-Leinonen T. 2008. Osteoclast lineage and function. *Arch Biochem Biophys* 473: 132-138.
 11. Arnett TR. 2008. Extracellular pH regulates bone cell function. *J Nutr* 138: 415S-418S.
 12. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. 2003. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423: 337-342.
 13. Teitelbaum SL, Ross FP. 2003. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 4: 638-649.
 14. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. 1999. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 20: 345-357.
 15. Roodman GD. 1996. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev* 17: 308-332.
 16. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. 1997. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res* 12: 869-879.
 17. Mundy GR. 2007. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev* 65: S147-151.
 18. Gartner L, Pearce CJ, Saifuddin A. 2009. The role of the plain radiograph in the characterization of soft tissue tumours. *Skeletal Radiol* 38: 549-558.
 19. Schmid K, McSharry WO, Pameijer CH, Binette JP. 1980. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis* 37: 199-210.
 20. Janzen J, Vuong PN. 2001. Arterial calcifications: morphological aspects and their pathological implications. *Z Kardiol* 90 Suppl 3: 6-11.
 21. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. 2004. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4246-4253.
 22. Persy V, D'Haese P. 2009. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med* 15: 405-416.
 23. Fukagawa M, Akizawa T. 2006. Calcium abnormalities of dialysis patients. *J Bone Miner Metab* 24: 160.
 24. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. 1997. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386: 78-81.
 25. Yoshitake H, Rittling SR, Denhardt DT, Noda M. 1999. Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 8156-8160.
 26. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. 1997. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390: 45-51.
 27. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. 1998. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 12: 1260-1268.
 28. Price PA, Faus SA, Williamson MK. 2001. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 817-824.
 29. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. 1998. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 339: 1972-1978.
 30. Kim HJ, Chang EJ, Kim HM, Lee SB, Kim HD, Su Kim G, Kim HH. 2006. Antioxidant alpha-lipoic acid inhibits osteoclast differentiation by reducing nuclear factor-kappaB DNA binding and prevents *in vivo* bone resorption induced by receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha. *Free Radic Biol Med* 40: 1483-1493.
 31. Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, Lario FC, Wosniak J Jr, Pomerantzeff PM, Laurindo FR. 2008. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 463-470.

(2009년 10월 27일 접수; 2009년 11월 23일 채택)